



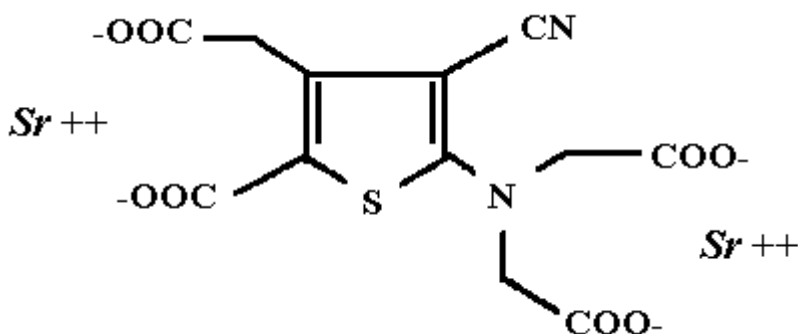
XVIII^{ème} Journée scientifique du - PARIS 21 janvier 2005

LE RANÉLATE DE STRONTIUM, UN NOUVEL AGENT THÉRAPEUTIQUE POUR L'OSTÉOPOROSE POST-MÉNOPAUSIQUE.

Pr Pierre J. Meunier

Faculté de Médecine Laennec et INSERM U 403, Lyon

Le strontium est un élément chimique de numéro atomique 38 qui a été isolé en 1808 et fait partie avec le calcium, le baryum et le radium des métaux alcalinoterreux. Dans les années 1950, des observations thérapeutiques ponctuelles lors d'essais ouverts utilisant le lactate de strontium ont suggéré que le strontium pouvait avoir des propriétés anaboliques osseuses. Ces observations ont incité les chimistes des laboratoires Servier à synthétiser une nouvelle molécule organique contenant deux atomes de strontium stable, le ranelate de strontium (RS). Ce sel contient 34 % de strontium-élément et permet un taux d'absorption du strontium de 27 %. Il a une bonne solubilité, une bonne biodisponibilité et une bonne tolérance digestive. Il a d'abord fait l'objet de plusieurs études précliniques conduites in vitro et chez des animaux intacts ou ovariectomisés. Elles ont montré que le produit, après fixation sur le cristal osseux, agissait à la fois sur la formation ostéoblastique et la résorption ostéoclastique (1), induisant une sorte de " découplage " des événements cellulaires impliqués dans le remodelage osseux : au niveau ostéoblastique activation de la multiplication des pré-ostéoblastes et de la synthèse de matrice osseuse, et au niveau ostéoclastique réduction de la différenciation et de l'activité des ostéoclastes, sans altération de la minéralisation. Ces données précliniques ont suggéré l'utilité potentielle du RS pour traiter l'ostéoporose et ont conduit à la mise en œuvre d'études de phase II et III recherchant la dose efficace et évaluant les effets antifracturaires du produit.



Études dose-réponse de Phase II (étude STRATOS)

Elle a été conduite chez 353 femmes ostéoporotiques d'âge moyen 66 ans, ayant au moins une fracture vertébrale prévalente, et a comparé 3 doses quotidiennes de RS (0,5 g ; 1 g ; 2 g). Elle a montré que la dose orale de 2 g de RS représentant la dose optimale en terme d'augmentation en 2 ans de la densité minérale osseuse (DMO) lombaire (+14.6 %) et par sa capacité à réduire de 44 % le nombre de patientes présentant un nouveau tassement vertébral dans la deuxième année de l'essai. Ont. été notées parallèlement une augmentation significative de 11 % du taux sérique de la phosphatase alcaline osseuse et une baisse de 20 % du telopeptide NTX urinaire, ces variations reflétant la conjonction d'une stimulation de l'ostéoformation et d'un effet antirésorptif (2).

Études de Phase III

Elles ont été mises en œuvre pour évaluer la capacité du RS prescrit 3 ans à prévenir les fractures vertébrales (Etude SOTI) ou non vertébrales (étude TROPOS), l'inclusion des patientes dans ces études ayant été précédée par une période de normalisation de leur statut vitamino-calcique (étude FIRST) grâce à des suppléments de calcium et de vitamine D.

- l'étude **SOTI** dont les résultats ont été récemment publiés (3), a porté sur une population de 1649 femmes présentant une ostéoporose avec au moins une fracture vertébrale prévalente, l'analyse statistique principale en intention-de-traiter ayant été effectuée à la fin de la

troisième année de l'étude sur une population de 1442 patientes. Sur l'ensemble des 3 ans, RS a permis de réduire significativement le risque de nouvelle fracture vertébrale radiologique de 41 % ($p < 0,001$). La réduction du risque était déjà de 49 % dès la fin de la première année de suivi. La réduction du risque de fracture vertébrale ayant une expression clinique a été de 38 % sur l'ensemble des 3 années de suivi. La DMO lombaire a augmenté substantiellement en 3 ans dans le groupe RS (+ 12,7 %), la différence entre le groupe RS et le groupe placebo atteignant 14,4 % au terme des 3 ans. Biologiquement, comme dans l'étude STRATOS, le RS a induit une augmentation modérée mais significative (+ 8,1 %) du taux de la phosphatase alcaline osseuse sérique et une réduction significative du taux du tlopeptide CTX sérique (-12,2 %). La tolérance du produit a été satisfaisante, à l'exception de quelques cas de diarrhée (chez 6,1 % des patientes sous RS vs 3,6 % des patientes sous placebo). Cet effet secondaire disparaît vers le 3^e mois du traitement.

- l'étude **TROPOS** dont les résultats sont en cours de publications a été conduite chez 5091 femmes ostéoporotiques âgées de plus de 74 ans - ou de plus de 70 ans si elles avaient un facteur de risque -, avec comme objectif principal l'analyse sur 3 ans de l'efficacité antifracturaire du RS sur les fractures extra-vertébrales (4). Une réduction significative (-16 %, $p = 0,04$) du risque relatif de fracture extravertébrale a été observée durant les 3 années du traitement dans le groupe RS comparativement au groupe placebo. Il y a eu dans cette étude confirmation de l'effet antifracturaire vertébral déjà observé dans SOTI. Par ailleurs, le risque de fractures majeures (humérus, pelvis-sacrum, cotes-sternum, poignet, clavicule, hanche) a été significativement réduit de 19 % ($p = 0,03$). Une réduction de 36 % du risque de fracture de hanche a été obtenue dans une sous-population de 1997 patientes dites à haut risque car âgées de plus de 74 ans et ayant un T-score du col fémoral inférieur à -3.
- une **métaanalyse préplanifiée** des études SOTI et TROPOS a récemment fourni d'autres résultats :
 - Diminution significative dans le groupe RS de l'incidence des patientes sans fracture prévalente présentant une première fracture vertébrale : -48 % (5)
 - Réduction significative du risque des fractures vertébrales dans une sous-population de 409 femmes ostéopéniques (T score du col fémoral compris entre -1 et -2.5) avec ou sans fracture prévalente : -62 % (6)
 - Réduction significative sur 3 ans de 32 % du risque de fracture vertébrale et de 32 % du risque de fracture périphérique dans une population de 1488 femmes âgées de 80 ans et plus (7)

Au total, les résultats ci-dessus indiquent que le RS, à travers un mécanisme d'action original, représente un nouveau traitement efficace de l'ostéoporose post-ménopausique puisqu'il entraîne une réduction du risque de fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques avec ou sans fracture prévalente et une réduction du risque de fractures de hanche chez les femmes à haut risque. On retrouve l'efficacité antifracturaire du produit chez les femmes ostéopéniques et chez les femmes ostéoporotiques âgées de 80 ans et plus. Les effets antifracturaires observés du RS sont du même ordre de grandeur que ceux obtenus avec les thérapeutiques antirésorptives (bisphosphonates, raloxifène).

Le ranelate de strontium qui a par ailleurs un profil de tolérance satisfaisant peut donc représenter un traitement de première intention de l'ostéoporose post-ménopausique. Il a obtenu récemment un avis favorable à sa mise sur le marché de la part de l'Agence Européenne du Médicament (AMM du 21.09.2004) avec l'indication " Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire les risques de fracture vertébrale et de fracture de hanche ". Il s'administre à la dose orale quotidienne de 2g, sous forme d'un sachet de poudre pris au coucher. Il sera mis prochainement sur le marché français sous le nom de **Protelos®**.

Références :

1. Marie PS, Ammann P, Boivin G et coll. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calc Tissue Int* 2001 ; 69 : 121-29
2. Meunier PJ, Slosman D, Delmas PD et coll. Strontium ranelate : dose-dependant effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis : a two-year randomised placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2060-66.
3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E et coll. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with post-menopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 459-62.
4. Reginster JY, Sawicki A, Devogelaer JP et coll. Strontium ranelate reduces the risk of hip fracture in women with post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2002 ; 13 (suppl 3), Abstract 104.
5. Marcelli D, Dehais J, Benhamou CL et coll. Le ranelate de strontium réduit le risque de première fracture vertébrale chez des femmes ménopausées ostéoporotiques sans fracture vertébrale

prévalente. *Rev Rhum* 2004 ; 71 : 992, Résumé Ma 105.

6. Sawicki A, Reginster JY, Roux C, Rubinacci A, Diaz-Curiel M, Kaufman J, Seeman E, De Vernejoul MC, Aquino JP, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral fractures in postmenopausal women with osteopenia. *31th European Symposium on Calcified Tissue*. Nice 5-9 juin 2004

7. Seeman E, Vellas B, Roux C et al. First Demonstration Of The Efficacy Of An Anti-Osteoporotic Treatment In Very Elderly Osteoporotic Women. *26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research* Seattle 1er - 5 octobre 2004

mise à jour : 8 février 2005